



Kompleman Sistemi ve Hastalıkları

Complement System and Disorders

Öner ÖZDEMİR 

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

ORCID ID: Öner Özdemir 0000-0002-5338-9561

Bu makaleye yapılacak atıf: Özdemir Ö. Kompleman sistemi ve hastalıkları. Med J West Black Sea. 2023;7(2):103-111.

Sorumlu Yazar

Öner Özdemir

E-posta

ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi

13.02.2023

Revizyon Tarihi

06.06.2023

Kabul Tarihi

05.07.2023

ÖZ

Kompleman sistemi immün sistemin çok eskiden beri bilinen bir parçası olup, son yıllarda artan yeni literatür verileri ışığında gözden geçirilmesine ihtiyaç vardır. İlk olarak, kompleman sistem biyolojisi ve kompleman elementlerinin işlevlerinden bahsedilecektir. Bu sisteme ait bilinen 3 yolağın işleme mekanizması ve bu sistemin regülatör proteinleri anlatılacaktır. Kompleman hastalıklarının tanımı, toplumdaki sıklığı, nasıl klinikte tanımlanabileceklerinden bahsedildikten sonra, eskiden beri bilinen ve yeni yeni öğrendiğimiz bazı kompleman hastalıklardan bahsedilecektir. Son olarak, kompleman hastalıklarının laboratuvar testlerinden bahsedilecektir.

Anahtar Sözcükler: İmmünyetmezlik, kompleman, AH50, CH50, properdin, MBL

ABSTRACT

The complement system is a part of the immune system that has been known for a long time, and it needs to be reviewed in the light of new literature data that has increased in recent years. Firstly, complement system biology and functions of complement elements will be discussed. The mechanism of the three known pathways of this system and the regulatory proteins of this system will be explained. After defining the complement disorders, their frequency in the community, and how we recognize in the clinic setting, some of the complement diseases that have been known for a long time and the diseases have just learned will be mentioned. Finally, we will discuss laboratory tests of complement diseases.

Keywords: Immunodeficiency, complement, AH50, CH50, properdin, MBL



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

GİRİŞ

Kompleman sistemi immün sistemin çok eskiden beri bilinen bir parçası olup, son yıllarda artan yeni literatür verileri ışığında gözden geçirilmesine ihtiyaç vardır.

TARİHÇE

Jules Bordet 1800'lü yılların sonuna doğru, ilk defa kompleman sistemini fark etmiş ve serumdaki 'ısıya dayanıksız litik unsur' olarak tanımlamıştır. 1899 yılında, Paul Ehrlich bu litik unsurları "complement: kompleman" olarak isimlendirmiştir (1). 1919' da kompleman defekti kobaylarda (guinea pigs) ilk primer immün yetmezlik (PIY) hastalığı olarak tanımlanmıştır. Komplemanın ikinci (C2) alt tipinin eksikliğinin insanda tanımlanan ilk kompleman defekti olması da yıllar sonra olmuştur. 1920 yılı ortalarında C1 - C4 arası sadece dört kompleman alt grubu biliniyordu. 1940 başında bu dört kompleman proteini (C1-C4) serumdan izole edilmiştir. 1960 başında ise, makromoleküler C1 kompleks -C1qC1rC1s- yapısı çözümlenmiştir (2-4).

Kompleman Sistem Biyolojisi

Kompleman sistemi 50'den fazla solubl ve membran yüzeyinde eksprese olan (membrana bağlı) proteinden oluşur. Bunlar vücutta ilk üretildiğinde, zimojen (parçalanıp aktif olan) tabiatında olup, parçalandıktan sonra aktif hale gelir ve işlev görürler. Kompleman elemanlarının küçük moleküller ağırlıkta olan parçalanma ürünleri 'a' (e.g., C3a), komp-

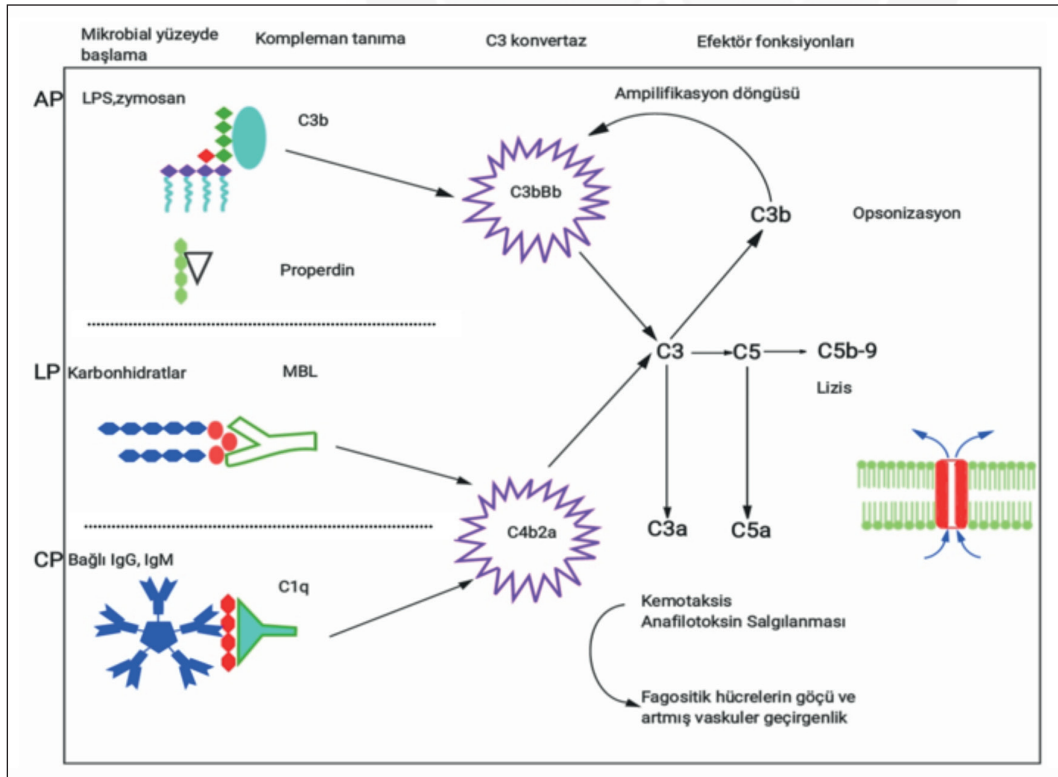
lemanı gösteren C harfi, grubunu gösteren sayıdan sonraki küçük harf 'a' (C3a) olarak gösterilir. Daha büyük moleküler ağırlıkta olanlar ise, 'b' (C3b) şeklinde gösterilir. Bir kere aktive olduğunda, spesifik enzimler sürekli substratlarını parçalamaya devam eder ve kendi kendini amplifiye eden bir kaskad oluşur (5,6).

Kompleman Fonksiyonları

- 1- Anti-mikrobiyal etki: bakteriyel hücre duvarlarının sitolitik membran atak kompleks (MAK) atağı ile parçalanması sonucu meydana gelir.
- 2- Apoptotik hücre ve debris (hücre artıklarının) atılımı: antijenleri opsonize ederek fagositozu hızlandırması yoluyla oluşur.
- 3- Proinflamatuvar özellik: kemoatraksiyon ve özellikle makrofaj ve nötrofiller gibi lökositlerin aktivasyonunu sağlar.
- 4- İnnat (doğal) / adaptif (kazanılmış) immün cevabın artırılması: C3d gibi kompleman yıkım ürünlerinin ko-stimülator olarak B-hücreleri aktive etmesi ve antikor üretimi sonucu oluşur (3).

Kompleman Yolakları ve Tetikleyiciler

Bu sistemde üç ana yolak olduğu bilinmektedir (Şekil 1). İlk ve en iyi bilinen klasik yolak denilen ve C1-C9 arasında kompleman unsurlarını içeren birinci yolaktır. Bu yolak, IgG ve IgM 'nin içinde olduğu immünkompleksler ile C1q' nun karşılaşması sonrası tetiklenir. İkincisi ise, Lektin yolağı



da denilen, klasik yola benzer şekilde çalışan, C1q yerine antijen tanımayı mannoz bağlayan lektin (MBL)'in yaptığı yolak. MBL yerine bazen fikolin ve kollektin gibi proteinler de yabancı antijenin tanınmasında rol alır. Alternatif yolak da denilen üçüncü yolak, diğer iki yolağın aktifleşmesiyle ortaya çıkan C3b gibi proteinlerle ya da C3'ün spontan hidrolizi ile aktifleşen yolak (3,7-9).

Mikrobiyal yüzeylere bağlanan immünkompleks, mannoz gibi karbonhidratlar ve alternatif yolak için bakterilerdeki lipopolisakkarit ya da maya mantarlarında bulunan zimosan gibi maddeler bu yolakların tetiklenerek aktiflenmesine neden olur (7).

Kompleman Yolakları, C3 / C5 Konvertazlar ve MAK Oluşumu

Klasik ve Lektin yolağı aktive edildikten sonra C4 ve C2' nin de parçalanmasına yol açarak ortak C3 konvertazlarını (C4b2a) oluşturur. Alternatif yolakta ise, C3b unsuru faktör Bb ile temas halinde, C3 konvertazını (C3bBb) oluşturur.

Klasik ve Lektin yolağının aktivasyonu sonrası kaskadın devam etmesi sonucunda, C5 konvertaz C4b2a3b oluşup bu da C5-C9 arası komplement unsurlarının hep beraber MAK (Membran Atak Kompleks) oluşumuna yol açmasını sağlar. Alternatif yolakta ise, C5 konvertaz C3 konvertazın (C3bBb) tekrar C3b ile kompleks oluşturup MAK oluşumu ile sonuçlanır (Şekil 1).

Tüm kompleman yolağı pozitif feed-back ile amplifiye edilir ve fakat kendi solubl ve membran regülatörleriyle de inaktive edilerek sistem bir denge halinde tutulur (3,7-9).

Kompleman Unsurları ve Effektör Hücrelerin İletişimi

Membran üzerindeki değişik kompleman resptörleri (CR1, CR2, CR3, CR4, CRIg-Vitronectin) üzerinden İnrate (doğal) immünitedeki NK, makrofaj/Kupffer, dendritik, polimorfonükleer hücreler, γδ hücreleri ile iletişime geçip bu hücreleri aktive edip işlev kazandırır (8).

Kompleman unsurlarının aktivasyonu vücutta inflamasyonun artmasına, yabancı / patojen hücrelerin lizis/fagositozuna ve diğer immün hücrelerle kurulan iletişim üzerinden immünoregulasyona yol açar (8).

Kompleman Sisteminin Regülatör Proteinleri

Bunları serumda dolaşan ve membrana bağlı olanlar şeklinde iki gruba ayırabiliriz. Bu regülatör proteinler membranda diğer kompleman unsurlarının disosiyasyonuna (ayrışmasına ve kaskat oluşturamamasına) ve/veya özellikle sıvı fazda proteolitik inaktivasyonuna yol açarlar.

Solubl (sıvı faz) Regülatörler

C1 inhibitör (C1-INH), C4 bağlayan protein (C4BP), protein S, faktör H, faktör I, ve anafilatoksin inhibitörü (3) olarak bilinmektedir.

Membran-Bağımlı Regülatörler

En bilinenleri CR1 (CD35), CR2 (CD21), CR3 (CD11b/CD18), CR4 (CD11c/CD18), CD46: membran kofaktör protein (MCP), CD55: decay accelerating faktör (DAF), CD59: (MAK-inhibitör protein: MAC-IP / protectin), ve CRIg (immunoglobulin superfamiliyasına ait kompleman reseptörü)-Vitronectin (3) olarak sayabiliriz.

Kompleman Regülatörlerinin Fonksiyonu

CD55 (DAF) membran üzerinde diğer kompleman unsurlarının birleşmesini ve C3 konvertazların oluşumunu durdurmaktadır. CD59 ise membran üzerinde terminal komponentlerin birleşip MAK oluşturmasını engeller. Faktör H ve faktör I ise kompleman unsurlarının membranda tutunmasını ve kaskadın ilerlemesini engelleyip inaktif hale getirir. Faktör I özellikle MCP/CD46 birbirine kofaktör etkileyle örneğin C3b' yi inaktif hale getirir. C1-INH, C1q' nun immünkompleks ile bağlandıktan sonra C1r ve C1s ile irreverzibl olarak birleşmesini engeller. Aynı şekilde, MBL'nin MASP-1/2 ile de irreverzibl olarak birleşmesini engeller (10,11).

Solubl ve membran-bağımlı regülatörler kompleman faktör H (CFH), kompleman faktör I (CFI), MCP, CR1, trombomodulin gibi genelde her 3 yolakta (klasik+lektin+alternatif) da etkin olmalarına rağmen; C1-INH, Clusterin ve CD59 gibi bazıları sırasıyla klasik+lektin ve terminal yolağa özgüdür (11).

KOMPLEMAN SİSTEM HASTALIKLARI (KOMPLEMENTOPATİ) SPEKTRUMU

Komplementopati'lerde 2 kriterden en az biri tespit edilmelidir: i- hastalığın patofizyolojisinde kompleman sisteminin aktivasyonu ana unsurdur ve/veya ii- kompleman sisteminin inhibisyonu hastalığın patogenezinde duraksama ya da durmaya yol açar (2).

Kompleman Eksikliklerinin Genetiği

Akkiz (sonradan edinilmiş) olabileceği gibi herediter (kalıtsal) de olabilir. Konjenital hastalıkların çoğu otosomal resessif geçmektedir. Fakat, C1-INH, faktör B, MCP/CD46 eksiklikleri otosomal dominant geçmektedir. MBL ve faktör I eksiklikleri ise, otosomal ko-dominant geçmektedir. Properdin eksikliği ise, X'e bağlı resessif geçmektedir (7).

Sıklık (Prevalans)

Kompleman sistem hastalıklarının PİY'lerin içinde sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle beraber %1-30 arasındadır (12). Konjenital kompleman eksikliğinin sıklığının %0.03 olduğu tahmin edilmektedir. Fakat en sık görülen MBL eksikliğinin genel popülasyonun %5-10 arasında olduğu bilinmektedir. MBL dışında, en sık kompleman unsuru eksikliklerinden ve ilk tanımlanan C2 eksikliğinin sıklığı ise 1:10.000'dir. Romatizmal hastalığı olan beyaz ırkta ise, C2 eksikliği %1 düzeyindedir (2,5). SLE hastalarının %30' unda kompleman (C4, C2, C1) eksiklikleri mevcuttur. Dissemine Neisseria enfek-

siyonu olanların %20' sinde C5-C9 ve properdin eksikliği saptanmıştır.

Parsiyel C4 (C4A) eksikliği toplumda 1:250 kişidir. Literatürde, tam bir C4 eksikliği olan 30 kadar vaka bildirilmiştir. Günümüze kadar, C1r/C1s eksikliği 20 vaka ve C1q eksikliği 40 vaka olarak bildirilmiştir (13).

1. LEKTİN YOLAĞI KUSURLARI / HASTALIKLARI

Konjenital MBL Eksikliği

MBL-2 geninin ekzon 1' inde 3 tekil nokta mutasyonuna bağlı gelişen insanlarda en sık rastlanan immün yetmezliktir. MBL 6 -18 ay arasında savunmanın ilk basamağıdır. Bakteriyel (*S. pneumoniae*) veya mantar enfeksiyonları veya hücre içi mikroorganizmalara karşı koruyucudur.

Düşük MBL düzeyi (MBL eksikliği) serumda <500 ng/ml olarak saptanmasıyla konulur. MBL eksikliği yenidoğan döneminde (ilk 28 günde) hastalanan süt çocuklarında öncelikle düşünülmelidir. Doğumda MBL eksikliği, MBL2 genotipi ile değil, azalan serum MBL konsantrasyonları ile tanımlanmalıdır. (Yetişkinlerde ise, haplotiplerdeki değişkenlik nedeniyle MBL eksikliğini genellikle MBL2 genotipine göre tanımlamak zorunludur.) (2,14).

MBL eksikliğine bazı eşlik eden immün sistem eksiklikleri de bildirilmiştir. (i) SLE'li hastalarda MBL eksikliği + komplet C4 eksikliği (ii) MBL eksikliği + IgG alt sınıf eksiklikleri ile görülebilir (2,14).

Yine bu hastalarda, Influenza A virüsüne yatkınlık görülmektedir. HIV' li hastalarda da eksiklik bildirilmiştir. Kistik fibrozlu MBL eksikliği olan hastalarda progressif olarak bozulan solunum işlevi ve *Pseudomonas aeruginosa* ile artan enfeksiyon sıklığına rastlanır. Semptomatik hepatit B enfeksiyonunda sirozun gelişimini hızlandırır. MBL eksikliği, hepatit C' li hastalarda interferon tedavisinin yararlı/başarılı olup olmayacağını belirleyen unsurlardan biridir. Tedavisinde plazmadan elde edilmiş MBL (pdMBL) veya rekombinant MBL (rMBL) kullanılmıştır (2,14).

Kompleman Lektin Yolak Eksikliği ve Malformasyon Beraberliği

Malpuech-Michels-Mingarelli-Carnevale (3MC) sendromu otosomal resesif geçen ve dismorfik yüz (yarık damak dudak), hipertelorizm, postnatal büyüme geriliği, mental gerilik ve işitme kaybı gibi bazı klinik özellikleri ile karakterizedir. Üç tipi vardır. Birinci tip MASP1 genindeki, ikinci ve üçüncü tip ise COLEC genlerindeki mutasyonlarla oluşmaktadır (5,15).

2. KLASİK YOLAK KUSURLARI

C1' den C9'a kadar olan komponentleri içeren bu yolaktaki bazı örnek kompleman proteinlerinin eksikliğinden bahsedilecektir.

C1q Eksikliği

Bu eksikliğin görülme yaşı 6 ay-42 yaş arasındadır. Literatürde sadece 80 kadar vaka bildirilmiştir. Bu kişilerde, SLE veya lupus-benzeri hastalık belirtileri hastaların %88'inde, fotosensitivite %84'ünde, %41'inde rekürrent bakteriyel enfeksiyonlar, %30' unda glomerülonefrit ve % 19' unda nörolojik hastalık bulguları görülmüştür.

Plazmaferez veya taze donmuş plazma (TDP) C1q aktivitesini yerine koyar ve lupus-benzeri hastalık belirtilerini düzeltir. Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HSCT) ve CRISPR/cas9 teknolojisi ile gen edisyon çalışmaları devam etmektedir (2,5,7).

C2 Eksikliği

İlk tanımlanan ve toplumda en sık rastlandığı kabul edilen kompleman eksikliğidir. Beyaz ırkta sıklığı 1 / 20.000 (10.000) olarak bildirilmektedir. SLE hastalarının <%1'inden azında saptanır. C1 kompleks eksiklikleri gibi, C2' nin tamamen yokluğu da SLE veya SLE - benzeri hastalık ve daha düşük bir oranda bakteriyel (özellikle kapsüllü bakterilerin neden olduğu invaziv) enfeksiyonlara yol açar (9,12).

Diğer Kompleman Element Eksiklikleri

Afro-Amerikalılarda C6 eksikliği 1:2.000 oranında, C9 eksikliği Japonya'da 1:1.000'lik bir insidansa sahiptir. C9 eksikliğinde meningokok enfeksiyon riski artar, ancak diğer geç bileşen eksikliklerine göre daha azdır. C9 yokluğunda bile, C5b-C8 kompleksinin oluşumunun belli bir koruyucu etkisi olup, sistemin çalışması çok etkilenmeyebilir. C9 eksikliği olan bireylerden alınan serumların, reaksiyon normalden 100 kat daha yavaş olmasına rağmen, antikor kaplı koyun eritrositlerinin parçalanmasını destekleyebildiği gösterilmiştir (2,5,7,9,12).

3. ALTERNATİF YOLAK KUSURLARI

Faktör B, D ve Properdin'i içeren bu yolakta en sık görülmesi nedeniyle Properdin eksikliğinden bahsedilecektir.

Properdin Eksikliği

Bir alternatif yolak faktörünün ilk tanımlanan tam eksikliği, fulminan meningokok enfeksiyonu olan bir ailede saptanmıştır. Diğer organizmaların neden olduğu tekrarlayan otitis media ve pnömoni de bildirilmiştir.

Properdin eksikliği, üç tipte rastlanan X'e bağlı bir hastalıktır. Tip 1, proteinin tamamen yokluğuna işaret eder ve 250 kat artmış ölümcül meningokok enfeksiyonları riski ile ilişkilidir. Tip 2 çok düşük seviyeleri (normalin %1-10'u) göstermektedir. Düşük properdin konsantrasyonu, muhtemelen anormal properdin moleküllerinin hızlı hücre dışı yıkımından kaynaklanmaktadır. Tip 3 ise, plazma seviyeleri normal olmasına rağmen, C3b'yi bağlama ve alternatif yolağı düzenleme yeteneğinde bozulma ile karakterize olan disfonksiyonel

properdin seviyelerine sahip olan kişilerde görülür. Tip2, tip 3 gibi properdin eksikliklerinde de rekurrent pyojenik enfeksiyonlar ve meningokoksemiler meydana gelebilir (16).

MEMBRAN VEYA SOLUBL (SIVI FAZ) REGÜLATÖR PROTEİN KUSURLARI

Burada sık görülen bazı örnek hastalıklardan bahsedilecektir.

Atipik Hemolitik Üremik Sendromu

Hemolitik üremik sendromu (HÜS) vakalarının ~%10'u, shiga toksin ile tetiklenen HÜS'e kıyasla daha kötü prognoza sahip olan atipik HÜS (aHÜS) olarak sınıflandırılır.

Trombotik mikroanjiyopatilerden olan aHÜS, diare olmadan ve bir ADAMTS13 kusuru olmaksızın gelişen HÜS, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği üçlüsü ile karakterize olan bir klinik tablodur (2,3).

Literatürde aHÜS oluşumunda; kompleman faktör H (KFH) eksikliği (vakaların %20-30'u), MCP (CD46) eksikliği (%10-15), kompleman faktörü I (KFI) eksikliği: %5-10, fonksiyon kazandırıcı (GOF: gain of function) mutasyonu sonucu C3 eksikliği %2-10, trombomodulin eksikliği %3-5 ve fonksiyon kazandırıcı mutasyonu sonucu kompleman faktör B (KFB) bozukluğu %1-4 oranında rastlanmıştır. Yine KFHR1/3 [KFH ile ilişkili sözde genler 1/3] veya KFHR1'e karşı otoantikör oluşumu da aHÜS ile sonuçlanabilmektedir (12).

KFHR plazma proteinlerinin eksikliği ve otoantikör pozitif HÜS'ün gelişimi 'DEAP HUS' kısaltması ile adlandırılmıştır. KFHR1/KFHR3 ve KFHR1/KFHR4'ün homozigot delesyonu, KFH oto-antikörlerinin gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. KFHR3/KFHR1 delesyonu Asya ülkeleri, İspanya, Fransa, Almanya'da %2; Kuzey Afrikalılar, Tunus'un normal popülasyonun %20'si ve hatta Nijerya'da %33'e varan oranda tanımlanmıştır (17,18).

Diasilgliserol protein kinaz ε (DGKE) gen mutasyonlarının da süt çocuklarında görülen aHUS tablosu ile karşımıza çıkabileceği bildirilmektedir. Bu gen mutasyonu hedef hücrelerde artan protrombotik aktivite ve sonrasında artan kompleman aktivasyonuna yol açabilir (19).

C3 Glomerulopati ve Dense Deposit Hastalığı (MPGN tip 2)

C3 glomerulopati geliştirmiş hastalarda alternatif yolun düzenleyicilerinin mutasyonları özellikle de bulunur. Bu hastalarda kompleman C3, kompleman faktörleri KFB, KFH, KFI ve KFHR1-5 genlerindeki mutasyonlar suçlanmıştır. İzole C3 birikintileri ile glomerulonefrit tablosunun oluşabileceği bilinmektedir. KFHR5 glomerulopatisi de literatürde bildirilmiştir. Ayrıca, membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) tip 2 hastalığında otoantikör C3 nefritik faktör (C3NeF) aracılığıyla kompleman C3 konvertaz düzensizliğinin değerlendirilmesi gerekir. Düşük serum C3, ancak normal C4

seviyeleri yaygın bir bulgudur (2,5). C3NeF aktivitesi, dense deposit hastalığı olan hastaların yaklaşık %80'inde ve C3 glomerulopati hastaların %45'inde bulunur.

Eculizumab (anti-Complement C5 antikor) tedavisi ile hastalığın kısmen düzelmesi mümkün olmaktadır. Fakat C3 aktivasyonunun genellikle devam ettiği görülür (C3 azalması, C3a/C3d'nin yükselmesi, vb.) ve özellikle C3NeF varlığı da bu tedaviden etkilenmez (10,20).

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (AMD)

Retina ve bitişik yapıların genetik olarak karmaşık ve çok faktörlü bir hastalığıdır. Birçok ülkede yaşlılıkta körlüğün önde gelen nedeni olarak kabul edilir. Drusen oluşumu, belirgin bir merkezi görme kaybına yol açar. Kompleman genlerinden KFH, KFI, C2/CFB, C3, C9 ve vitronektin, artmış AMD geliştirme riski ile ilişkilendirilmiştir. Kompleman faktör H (KFH) geni (Y402H polimorfizmi), etkilenen birey için önemli ölçüde artan bir hastalık riski oluşturur (2). AMD, yalnızca ara sıra rutin kompleman analizinde değişikliklerle ilişkilendirilir, ancak vitreus sıvısındaki kompleman aktivasyon ürünlerinin artan seviyeleri, lokal bir inflamatuvar süreç lehine değerlendirilebilir.

CHAPLE Sendromu

[CD55 (Bozunma Hızlandırıcı Faktör, DAF) Eksikliği]

Hematopoietik, stromal, endotelial ve epitelial hücrelerde geniş ölçüde eksprese edilen CD55, konakçı hücrelerde kompleman aktivasyonuna, C3 ve C5 konvertaz gelişimi ve kaskadın ilerlemesine karşı koruma sağlar.

CD55 geninin homozigot LOF (fonksiyon kaybı) mutasyonlarına bağlı CD55 eksikliği, kompleman hiperaktivasyonu, anjiyopatik tromboz ve erken başlangıçlı protein kaybettiren enteropati (CHAPLE sendromu) ile karakterize nadir bir otosomal resesif geçen sendromun moleküler nedeni olarak 2017 yılında tanımlanmıştır (21). C3d ve terminal kompleman yolağı elemanlarının sırasıyla periferik kan lökositleri ve submukozal arteriyoller üzerinde artan birikimi ile gösterildiği gibi aşırı bir kompleman aktivasyonu mevcuttur. Protein kaybettiren enteropati muhtemelen primer lenfanjiektaziden kaynaklanır ve - bazı hastalarda - mukozal inflamasyonla bağlantılıdır. Protein kaybettiren enteropati 'nin klinik semptomları arasında gastrointestinal hastalık (ishal, karın ağrısı, kusma, vb.), hipoalbuminemiye bağlı ödem ve ayrıca büyüme geriliği ve anemi gibi malabsorpsiyonun sonuçları yer alır. Ayrıca, hastalar çok sayıda şiddetli trombotik olaydan etkilenebilir (5). Eculizumab, klinik semptomların ve laboratuvar parametrelerinin iyileşmesine yol açar (22).

Konjenital İzole CD59 Eksikliği

CD59'u kodlayan gen dizisinde birkaç değişik mutasyon sonucu klinik tablonun meydana geldiği nadir görülen bir hastalıktır. Erken bebeklik döneminden itibaren, hastalar kronik hemoliz, tekrarlayan inmeler ve kronik enflamatuvar

demiyelinizan poliradikülönöropatiye işaret eden Guillain-Barré sendromu benzeri hastalık epizodlarından muzdariptir. Komplikasyonlar, muhtemelen intravasküler hemolizin aracılık ettiği akut böbrek yetmezliği ve tromboembolik olayları içerir. Eculizumab tedavisi bazı vakalarda başarılı olmuştur (5).

Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri (Kombine CD55 ve CD59 Eksikliği)

Düzenleyici kompleman proteinleri CD55 ve CD59'un birleşik eksikliği bu hastalığa yol açmaktadır. Klinik olarak anemi, tromboz, dispne, göğüs ve karın ağrısı, kronik böbrek hastalığı ve kemik iliği yetmezliği ile ilişkili nadir hemolitik bozukluktur. İnsidansı Dünya çapında milyon kişi başına 1-1,5 vaka olarak tahmin edilmektedir. Esas olarak 30-59 yaş arasındaki bireyleri etkiler. Bir veya daha fazla HSC klonunda fosfatidilinositol glikan ankor biyosentezi sınıf A (PIGA) genindeki somatik mutasyonlardan kaynaklandığı bilinmektedir. PIGA, membran kompleman inhibitörleri olan CD55 ve CD59 dahil olmak üzere çeşitli moleküllerin ankoraj yapısı olan glikosilfosfatidilinositolün (GPI) biyosentezinde yer alır (5,10,12).

Allojenik HSCT tedavide etkindir. Eculizumab veya yakın zamanda FDA onaylı Ravulizumab (anti-Complement C5 antikor)'ın faydalı olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, anti-C5 inhibitörleri tarafından önlenemeyen C3'e bağlı ekstrasvasküler hemoliz nedeniyle, tüm hastaların yaklaşık %25'i transfüzyona bağlı kalmaktadır.

(PLAZMA) REPLASMAN TEDAVİSİ

Hereditör anjioödem dışında rutin bir tedavi değildir. Bu tedavi MBL, KFH, C2, C5, C1q eksikliğinde denenmiştir. Kompleman proteinleri hızlı metabolize olduğundan uzun süreli tedavi ya da profilaksi tedavisinde ise rolü yoktur.

Tedavide yenilikler olarak; kompleman inhibisyonuna yönelik yeni tedavi yöntemleri geliştirilme aşamasındadır (23,24).

KOMPLEMAN SİSTEMİ HASTALIKLARINDA TANISAL YAKLAŞIM

Her hastalıkta olduğu gibi bu bozukluklarda da öncelikle anamnez ve fizik muayene bulguları ışığında, laboratuvar testlerinin yardımıyla teşhis kesinleştirilmelidir.

Kompleman Eksikliğini Düşündüren Klinik Bulgular

En sık kompleman eksiklikleri (C2 ve MBL, vb.), sıklıkla klinikte sessiz seyreder. Kompleman eksikliği olan hastaların hikayesini sorguladığımızda; asemptomatikten romatizmal hastalık (SLE) ve şiddetli invaziv enfeksiyona kadar değişen spektrumda klinik bulgulara rastlanabilir. Hastanın özgeçmiş sorgulamasında birden fazla nesilde otoimmün (nefrit, lupus benzeri lezyonlar, alopesi, fotosensitivite, vb.) hastalık, virüs ya da kapsüllü bakteriyel (*S. pneumoniae* ve

N. meningitides) enfeksiyona artmış duyarlılık, atipik HÜS ve izole anjioödem gibi değişen spektrumda hastalıklara ait şikayetlere ve fizik muayene bulgularına rastlayabiliriz (2,25).

Kompleman Eksikliğini Düşündüren Uyarıcı İşaretler

Bu işaretleri 5 grupta toplayabiliriz.

- Meningokokkal menenjit (>5 yaş);
- Rekurrent kapsüllü (pnömokok) bakterilerle enfeksiyon;
- Otoimmün bulgular;
- İzole anjioödem;
- Renal ve oftalmik inflammatuar hastalıklar (2,25)

LABORATUVAR TESTLERİ

Vücut dışında alternatif yolla spontan hidrolizi (tick-over) sınırlandırmak için kuru buz üzerinde taşınan altın, mor veya kırmızı kapaklı tüplerde alınan serum numuneleri üzerinde kompleman analizleri yapılır. Daha da önemlisi, kompleman aktivasyonunu önlemek için başka bir önlem olarak, serum ve EDTA-plazma tam kandan olabildiğince hızlı bir şekilde ayrılmalıdır. Oda sıcaklığında uygun olmayan kullanım ve/veya uzun taşıma süresi, antijenik ve fonksiyonel analizlerin yorumlanmasını etkileyebilir. Alındıktan sonra, kan numunesi santrifüjlenir ve serum bölünür ve -70°C'de saklanır (2,3).

Örnek Materyal Alımı ve Saklama

Serum, otoantikörlerin yanı sıra kompleman proteinlerinin ve regülatörlerinin toplam fonksiyonunun analizi için yeterlidir ve hatta kullanımı zorunludur (örneğin, C3NeF için fonksiyonel test). Kompleman sistemi düşük bir pH (<7.1) tarafından aktive edildiğinden serumun pH'sına dikkat edilmelidir. Alınan kan /serumu mekanik stresten (şiddetli sallama veya vortekslemeden) de uzak tutmalıdır.

Uzun süreli depolama gerekiyorsa, kompleman analizi için tüm numuneler (-) 70°C veya daha düşük bir sıcaklıkta hızlıca dondurulmalıdır. Ayrıca (-) 20°C'ye kadar dondurulması önerilmez, çünkü bu daha uzun bir donma süresine neden olarak kompleman aktivasyonunun latent bir şekilde devam etmesine olanak tanır. Her döngü kompleman aktivasyonunu artırabileceğinden, tekrarlanan çözme-dondurma döngülerinden kaçınılmalıdır. Dondurulmuş numunelerin nakliyesi kuru buz üzerinde yapılmalıdır (2,26,27). Kompleman sistemi aktivasyon derecesini etkileyen faktörler, numunenin kendisinden kaynaklanan sıcaklık, zaman ve diğer çevre koşullarıdır (3,8,25).

Kompleman yolaklarının aktivasyon ürünlerinin kantitasyonu, EDTA plazma (≥ 10 mM) kullanımını gerektirir. Kompleman bileşenlerinin değerlendirilmesi için heparin-/sitrat içeren plazmadan kaçınılmalıdır. Hirudin (veya Lepirudin;

rekombinant Hirudin)-plazma, pıhtılaşmayı bloke ettiğinden ancak kompleman aktivasyonuna izin verdiği için (düşük konsantrasyonda kullanıldığında: 0,2 IU/mL ve 2 IU/mL) kompleman fonksiyonunun değerlendirilmesi için kullanılabilir. Klasik ve Lektin yolak aktivasyonunu değerlendirmek için hem Ca^{++} hem de Mg^{++} içeren tamponlar içeren tüpler kullanılmalıdır. Örneğin, 0,15 mM Ca^{++} ve 0,5 mM Mg^{++} içeren geleneksel kompleman sistemini çalışma tamponu GVB++ (jelatin veronal tampon) gibi. Alternatif yolak aktivasyonunu incelemek için; klasik ve lektin yolak aktivitesi, Ca^{++} şelatlamak için etilen glikol tetraasetik asit (EGTA) eklenerek bloke edilmelidir. Yine ficolin 2, silika içeren tüplerden alınan serumda tüketildiğinden yanlış sonuç elde edilebilir (2,26-28).

KOMPLEMAN TEST YÖNTEMLERİ

Kompleman Hemolitik 50 (CH50) Testi

Klasik yol aktivasyonunu değerlendirmek için numunenin seri dilüsyonları yapılır ve antikora duyarlı koyun eritrositleri ile inkübe edilir. CH50, %50 hemolizin görüldüğü seyreltmenin karşılığıdır.

Klasik yol aktivasyonunun kantitasyonu, otomatikleştirilebilen daha az zaman alan bir tahlil olan neoantijen -MAK kompleksinin oluşumu için nefelometrik, türbidimetrik veya enzime bağlı immünosorbent tahlili (ELISA) tabanlı tahliller kullanılarak gerçekleştirilebilir ve CH50 test ile mükemmel uyumu kanıtlanmıştır (3).

Normal bir CH50 (150-250 U/mL) vermek için 9 kompleman bileşenin tümü gereklidir. CH50'yi etkilemek için kompleman aktivitesi yarıdan fazla azaltılmalıdır.

Alternatif Hemolitik Kompleman 50 (AH50/AP50) Testi

Alternatif yol aktivasyonu, azalan siyalik asit içeriği nedeniyle alternatif yolu spesifik olarak etkinleştiren tavşan (tavuk veya kobay) eritrositleri kullanılarak değerlendirilebilir. AH50, %50 hemolizin görüldüğü karşılıklı seyreltmedir (3).

CH50 ve AH50 (AP50) Testlerine Göre Kompleman Hastalıklarına Yaklaşım

CH50 ve AH50 normal: Lektin yolak kusurları araştırılmaktadır.

CH50 ve AH50 düşük: C3, C5-C9, faktör H, faktör I eksiklikleri aranmalıdır.

CH50 normal ve AH50'nin düşük: faktör B, faktör D, properdin eksikliklerine bakılmalıdır.

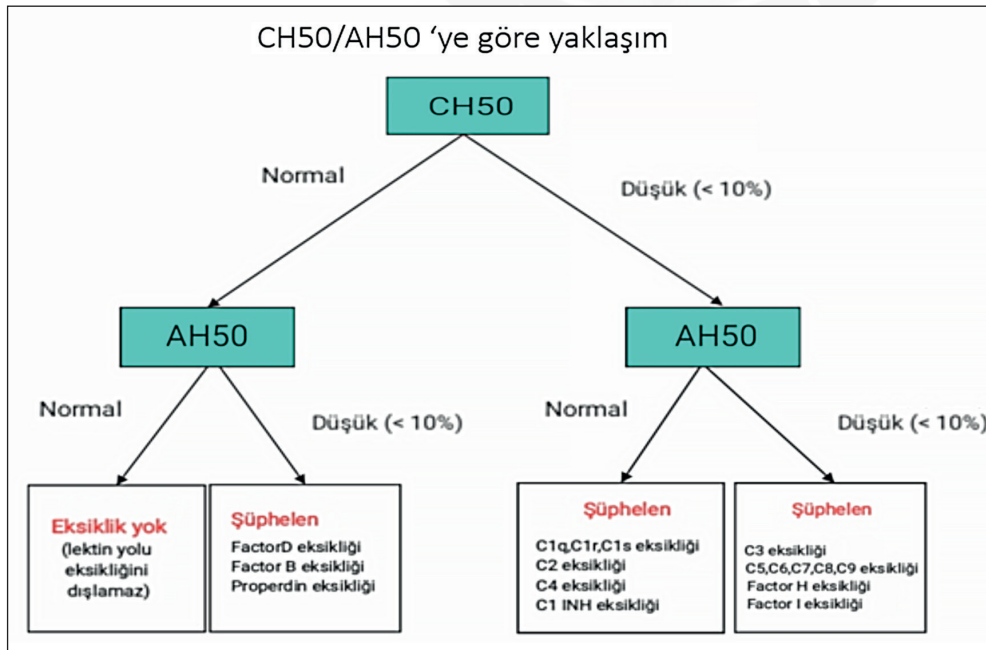
CH50 düşük ve AH50'nin normal: C1q/r/s, C2, C4, C1-INH eksikliklerine bakılmalıdır (3). Bu testlere göre, kompleman hastalıklarına yaklaşım Şekil 2' de gösterilmiştir.

Serum C3 ve C4 Düzeylerine Göre Kompleman Hastalıklarına Yaklaşım

C3, C4 normal ve CH50 düşük: C1, C2, C4-C9, faktör B, faktör D, properdin eksiklikleri

C3 normal, C4 düşük: C1-INH eksikliği ve kriyoglobulinemi araştırılmalıdır.

C3 düşük, C4 normal: C3NeF, anti-CFH, CFH, CFI vb. de ölçülmelidir. Sekonder C3 düşüklüğüne yol açan C3 glomerulonefrit, aHUS ve IgA nefropatisi açısından değerlendirme yapılmalıdır.



Şekil 2: Kompleman eksikliğinde kullanılan laboratuvar testleri için algoritma. Bir kompleman bozukluğundan şüphelenildiğinde, CH50 ve AH50'nin ölçülmesi önerilen ilk aşama testlerdir. Antijenik veya fonksiyonel kompleman eksikliği, ayrı ayrı saflaştırılmış bileşenlerin eklenmesi sonucu CH50 veya AH50 düzelmesinin görülmesi ile doğrulanabilir. (3 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)
CH50: Total hemolitik kompleman 50 testi,
AH50: alternatif hemolitik kompleman 50 testi

C3 düşük, C4 düşük ise; enfeksiyon ve otoimmün hastalıklar açısından hasta araştırılmalıdır (3,24).

ELISA vb. Alternatif Fonksiyonel Testler

Bu yolların her biri için spesifik hedef moleküller (IgG-klasik, mannan-Lektin, LPS-alternatif yolak için), mikrotitre plaka kuyucuklarının yüzeyine kaplanmıştır. Kompleman aktivitesinin ölçülmesi için, üretilen terminal kompleman kompleksi C5b-C9 miktarı, bir neoepitopa özgü monoklonal antikor kullanılarak belirlenir. Daha doğru, tekrarlanabilir ve varyasyona daha az eğilimlidir. Çapraz yolların girişimini önlemek için yüksek örnek dilüsyonu gerektirir. Çok seyreltme gerektiğinden, yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir (13,27).

Lipozom İmmunoassay

Hemolitik testlerde kullanılan eritrosit kalitesi ile değişik sıklıklardan dolayı, bu tip tahlil, (dinitrofenil (DNP)) antijenleri ile kaplanmış ve bir haberci molekül (sinyal üreten moleküller) içeren lipozomlardan oluşur. Serum, lipozomlar ve bir antikor içeren reaktif (bu durumda anti-DNP) ile karıştırıldığında, oluşan immünkompleksler, lipozomların bozulmasına ve parçalanmış veziküllerden hapsedilmiş haberci molekülün salınmasına neden olacak şekilde kompleman aktivasyonunu tetikleyecektir. Haberci molekülün salınımı, kompleman aktivasyon derecesine karşılık gelir ve kolayca ölçülebilir. Özellikle klasik yol için ticari kitler mevcut olup, tekrarlanabilirliği iyi ve otomasyona uygun bir yöntemdir (27).

Serum Kompleman Düzeyini Etkileyen Diğer Unsurlar

Kompleman unsur C3, akut faz reaktanı gibi davranabileceğinden dikkatle değerlendirilmelidir. Erkeklerde, kadınlara göre, hafifçe daha yüksek serum C3 / C4 seviyeleri görülebilir. C3/ C4 düzeyi vücut kütle indeksi ile korele olup, artmış düzeyler metabolik sendrom ile ilişkilidir. Azalmış glomerüller filtrasyon hızı ile faktör D konsantrasyonu artmaktadır. Hipogammaglobulinemisi olan hastalarda izole C1q düşüklüğüne rastlanmıştır. Karaciğer yetmezliği (C1q, properdin, faktör D, vb. dışında) kompleman unsurlarının üretimini azaltır. Hipokomplementemi düşünülmeden, kriyoglobulinemi ve protein kaybı sendromları ekarte edilmelidir (26-30).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kompleman sistem hastalıkları gerçekte nadir hastalıklar değildir (2). Bakış açımızı değiştirip multi-disipliner (hematoloji, romatoloji ve nefroloji, vb.) yaklaşımda bulunup, birçok otoimmün hastalıkta ve rekürrent enfeksiyonda diğer PİY nedenleri gibi düşünülüp, her yerde yapılamayan ve çoğu zaman istenilmesi düşünülmemen bu tetkikler rutin istekler içine alınmalı ve bu hastalıklar taranmalıdır (29,30).

Teşekkür

Yok.

Yazar Katkı Beyanı

Yazının her aşaması **Öner Özdemir** tarafından tamamlanmıştır

Çıkar Çatışması

Çalışmayla ilgili çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Derleme olduğundan Etik Kurul oluru gerekmemiştir

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Kemper C, Pangburn MK, Fishelson Z. Complement nomenclature 2014. *Mol Immunol* 2014;61(2):56-58.
2. Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol* 2014;61(2):110-117.
3. Ling M, Murali M. Analysis of the complement system in the clinical immunology laboratory. *Clin Lab Med* 2019;39(4):579-590.
4. Thielens NM, Tedesco F, Bohlsso SS, Gaboriaud C, Tenner AJ. C1q: A fresh look upon an old molecule. *Mol Immunol* 2017;89:73-83.
5. Schröder-Braunstein J, Kirschfink M. Complement deficiencies and dysregulation: Pathophysiological consequences, modern analysis, and clinical management. *Mol Immunol* 2019;114:299-311.
6. Coss SL, Zhou D, Chua GT, Aziz RA, Hoffman RP, Wu YL, Ardoin SP, Atkinson JP, Yu CY. The complement system and human autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2022:102979.
7. Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, Truedsson L. Complement deficiency states and associated infections. *Mol Immunol* 2011;48(14):1643-1655.
8. Lung T, Risch L, Risch M, Sakem B, Würzner R, Nydegger U. The utility of complement assays in clinical immunology: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2018;95:191-200.
9. Mayilyan KR. Complement genetics, deficiencies, and disease associations. *Protein Cell* 2012;3(7):487-496.
10. Mathern DR, Heeger PS. Molecules great and small: The complement system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(9):1636-1650.
11. Ekdahl KN, Persson B, Mohlin C, Sandholm K, Skattum L, Nilsson B. Interpretation of serological complement biomarkers in disease. *Front Immunol* 2018;9:2237.

12. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, Sohani M, Shirmast P, Chavoshzadeh Z, Mahdavian SA, Kalantari A, Tavakol M, Jabbari-Azad F, Ahanchian H, Momen T, Sherkat R, Sadeghi-Shabestari M, Aleyasin S, Esmaeilzadeh H, Al-Herz W, Bousfiha AA, Condino-Neto A, Seppänen M, Sullivan KE, Hammarström L, Modell V, Modell F, Quinn J, Orange JS, Aghamohammadi A. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol* 2020;16(7):717-732.
13. Frazer-Abel A, Kirschfink M, Prohászka Z. Expanding horizons in complement analysis and quality control. *Front Immunol* 2021;12:697313
14. Keizer MP, Wouters D, Schlapbach LJ, Kuijpers TW. Restoration of MBL-deficiency: Redefining the safety, efficacy and viability of MBL-substitution therapy. *Mol Immunol* 2014;61(2):174-184.
15. Urquhart J, Roberts R, de Silva D, Shalev S, Chervinsky E, Nampoothiri S, Sznajder Y, Revencu N, Gunasekera R, Suri M, Ellingford J, Williams S, Bhaskar S, Clayton-Smith J. Exploring the genetic basis of 3MC syndrome: Findings in 12 further families. *Am J Med Genet A* 2016;170A(5):1216-1224.
16. Chen JY, Cortes C, Ferreira VP. Properdin: A multifaceted molecule involved in inflammation and diseases. *Mol Immunol* 2018;102:58-72.
17. Józsi M, Zipfel PF. Factor H family proteins and human diseases. *Trends Immunol* 2008; 29(8):380-387.
18. Zipfel PF, Mache C, Müller D, Licht C, Wigger M, Skerka C; European DEAP-HUS Study Group. DEAP-HUS: Deficiency of CFHR plasma proteins and autoantibody-positive form of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25(10):2009-2019.
19. Raina R, Vijayvargiya N, Khooblal A, Melachuri M, Deshpande S, Sharma D, Mathur K, Arora M, Sethi SK, Sandhu S. Pediatric atypical hemolytic uremic syndrome advances. *Cells* 2021;10(12):3580.
20. Wong EKS, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation - an overview. *Semin Immunopathol* 2018;40(1):49-64.
21. Ozen A, Comrie WA, Ardy RC, Domínguez Conde C, Dalgic B, Beser ÖF, Morawski AR, Karakoc-Aydiner E, Tutar E, Baris S, Ozcay F, Serwas NK, Zhang Y, Matthews HF, Pittaluga S, Folio LR, Unlusoy Aksu A, McElwee JJ, Krolo A, Kiykim A, Baris Z, Gulsan M, Ogulur I, Snapper SB, Houwen RHJ, Leavis HL, Ertem D, Kain R, Sari S, Erkan T, Su HC, Boztug K, Lenardo MJ. CD55 Deficiency, Early-Onset Protein-Losing Enteropathy, and Thrombosis. *N Engl J Med* 2017; 377(1):52-61.
22. Ozen A, Kasap N, Vujkovic-Cvijin I, Apps R, Cheung F, Karakoc-Aydiner E, Akkelle B, Sari S, Tutar E, Ozcay F, Uygun DK, Islek A, Akgun G, Selcuk M, Sezer OB, Zhang Y, Kutluk G, Topal E, Sayar E, Celikel C, Houwen RHJ, Bingol A, Ogulur I, Eitan SB, Snow AL, Lake C, Fantoni G, Alba C, Sellers B, Chauvin SD, Dalgard CL, Harari O, Ni YG, Wang MD, Devalaraja-Narashimha K, Subramanian P, Ergelen R, Artan R, Guner SN, Dalgic B, Tsang J, Belkaid Y, Ertem D, Baris S, Lenardo MJ. Broadly effective metabolic and immune recovery with C5 inhibition in CHAPLE disease. *Nat Immunol* 2021;22(2):128-139.
23. Gialeli C, Gungor B, Blom AM. Novel potential inhibitors of complement system and their roles in complement regulation and beyond. *Mol Immunol* 2018;102:73-83.
24. Lappegård KT, Bjerre A, Tjønnfjord GE, Mollnes TE. Therapeutic complement inhibition - from experimental to clinical medicine. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2015;135(19):1745-1749.
25. Prohászka Z, Nilsson B, Frazer-Abel A, Kirschfink M. Complement analysis 2016: Clinical indications, laboratory diagnostics and quality control. *Immunobiology* 2016; 221(11):1247-1258.
26. Skattum L. Clinical Complement Analysis-An Overview. *Transfus Med Rev* 2019; 33(4):207-216.
27. Brandwijk RJMGE, Michels MAHM, van Rossum M, de Nooijer AH, Nilsson PH, de Bruin WCC, Toonen EJM. Pitfalls in complement analysis: A systematic literature review of assessing complement activation. *Front Immunol* 2022;13:1007102.
28. Ricklin D, Barratt-Due A, Mollnes TE. Complement in clinical medicine: Clinical trials, case reports and therapy monitoring. *Mol Immunol* 2017;89:10-21.
29. Botto M, Kirschfink M, Macor P, Pickering MC, Würzner R, Tedesco F. Complement in human diseases: Lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol* 2009;46(14):2774-2783.
30. López-Lera A, Corvillo F, Nozal P, Regueiro JR, Sánchez-Corral P, López-Trascasa M. Complement as a diagnostic tool in immunopathology. *Semin Cell Dev Biol* 2019;85:86-97.